Aus der Königl. Universitäts-Frauenklinik zu Königsberg i. Pr.
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Winter.

Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der biologischen Beziehungen zwischen Mutter und Kind.

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät der Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Wolfgang Kracek.

KÖNIGSBERG i. PR.
Buch- und Steindruckerei von Otto Kümmel
1910.

Gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Albertus-Universität
zu Königsberg i. Pr.
Referent: Geheimrat Prof. Dr. Winter.

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit.

Die Erforschung der gegenseitigen Relationen zwischen dem mütterlichen und fötalen Organismus bildet in den letzten 10 Jahren eines der aktuellen Themata der wissenschaftlichen Geburtshilfe. Die Bedeutung der Frage liegt nicht nur auf theoretischem Gebiet; vielmehr drängten klinische Beobachtungen im Verein mit den Ergebnissen histologischer, rein chemischer und biologischer Studien immer mehr zu der Vorstellung, daß höchst beachtenswerte Wechselbeziehungen zwischen Mutter und Kind während der intrauterinen Entwickelung desselben bestehen.

So kennt man seit den Untersuchungen *v. Leydens* die degenerativen Nierenveränderungen, die in kausalen Zusammenhang mit dem Bestehen der Schwangerschaft gebracht werden müssen. So kennt man seit einigen Jahren die histologischen Besonderheiten der Leber während normaler Schwangerschaft. Die Überlegung allein, daß diese beiden großen parenchymatösen Organe, deren Integrität für den Stoffwechsel von maßgebendster Bedeutung sind, in der Schwangerschaft degenerative Veränderungen aufweisen, mußte die Vermutung nahe legen, daß bestimmte Produkte, die vom fötalen Stoffwechsel stammen, diese Zellschädigung zustande gebracht hätten.

Ferner lehrten die fortgesetzten Untersuchungen, daß gerade bei den schweren Zufällen, die sich während

der Schwangerschaft ereignen und heute fast allgemein als Ausdruck einer Selbstvergiftung gedeutet werden, bei der Autopsie sich die schwersten Veränderungen in Leber und Niere finden im Sinne von Nekrosen, starken Verfettungen usw.

Bei der Frage, welchen Anteil Plazenta und Kind an den Schwangerschaftstoxikosen der Mutter haben, spricht mehr dafür, der Plazenta dabei die Hauptrolle zuzuschreiben, als dem Kinde. Denn dieses steht erst durch Vermittlung der Plazenta mit der Mutter in Verbindung, während die Plazenta an einer so großen Berührungsfläche mit der mütterlichen Blutbahn unmittelbar in Kontakt steht, daß hier viel eher schädliche Wirkungen für die Mutter entstehen können. Wenn man außerdem noch berücksichtigt, daß von Beginn der Schwangerschaft wohl bereits Plazentarbestandteile in den mütterlichen Blutkreislauf gelangen, und dabei die Plazenta hochaktive Fermente in sich besitzt, die den Aufbau des Fötus überhaupt nur ermöglichen und die mit den Plazentarbestandteilen zusammen nun auch in die mütterliche Blutbahn kommen, so spricht auch dies mit größerer Wahrscheinlichkeit für die Plazentarätiologie der Schwangerschaftstoxikosen gegenüber der fötalen Beteiligung bei diesen Erkrankungen.

Allerdings darf nicht vergessen werden, daß die Abfallstoffe des kindlichen Stoffwechsels durch die Plazenta hindurch in die mütterliche Zirkulation gelangen und hier hauptsächlich von der Leber und Niere verarbeitet werden.

Die Gedankenrichtung der modernen Untersuchungen, die dem Zwecke dienen, die Ätiologie der

schon bei normaler und in gesteigertem Maße bei pathologischer Schwangerschaft sich ergebenden Organveränderungen sowie die klinischen Symptome klar zu stellen, läuft darauf hinaus, die der gangbaren Vorstellung gemäß vom fötalen Organismus stammende Schädlichkeit selbst zu identifizieren oder den Ort ihrer Entstehung festzustellen.

Schmorl stellte zuerst das pathologisch-anatomische Bild der Eklampsie fest. Für besonders charakteristisch hielt er neben ausgedehnten Degenerationen im Nierenparenchym, Herzmuskel und Gehirn diejenigen Veränderungen, die sich in der Leber abspielen: Nekrosen, die in der Außenzone der Leberazini gelegen und mit Blutungen in das Gewebe sowie mit Thrombenbildung in den Gefäßen verbunden sind. Die Lage dieser Nekrosen bestimmte ihn zu der Ansicht, daß ein schädigender Stoff den Leberazinis auf der Blutbahn zugeführt wird. Er stützte diese Theorie durch Tierversuche, bei denen es ihm gelang, durch Einspritzung gerinnungserregender Substanzen in die Blutbahn von Tieren ganz ähnliche Organdegenerationen herbeizuführen, wie sie die Eklampsie darbietet. *Schmorl* hält also die Eklampsie für eine Intoxikation der Mutter mit gerinnungserregenden Substanzen, als deren Quelle er die Plazenta ansieht. Er hatte als erster Forscher auf dem Wege anatomischer Untersuchung gefunden, daß bei Eklampsie Plazentarzellen in den mütterlichen Blutkreislauf gelangen, und hielt es für sehr wahrscheinlich, daß der massenhafte Eintritt von diesen Zellen in die mütterliche Blutbahn ein für diese Krankheit eigentümliches Vorkommnis darstellt. Wenn

Schmorl auch selbst später feststellte, daß die Verschleppung abgerissener Chorionzotten oder deren Epithel in den mütterlichen Blutkreislauf sich keineswegs ausschließlich bei Eklamptischen findet, sondern wahrscheinlich bei keiner Schwangerschaft fehlt, so büßte trotzdem die Annahme eines Zusammenhangs zwischen Zottenverschleppung und Eklampsie kaum etwas an Wahrscheinlichkeit ein.

Veit stellte auf Grund dieser Tatsache der Zottendeportation in die mütterliche Blutbahn seine Theorie von den Syncytiolysinen auf. Seiner Ansicht nach gelangen von Beginn der Schwangerschaft an regelmäßig Zellen der Eiperipherie in den mütterlichen Blutstrom. Durch das von ihnen gebildete Cytotoxin soll im mütterlichen Serum die Bildung eines Antikörpers, des Syncytiolysins, angeregt werden.

Zum Beweis dafür, daß wirklich die Bildung eines Antikörpers gegen Plazentargewebe intra vitam stattfinde, zog er die Ergebnisse seiner Tierversuche heran, in denen er feststellte, daß nach Vorbehandlung von Tieren mit menschlicher Plazenta das Serum dieser Tiere spezifische syncytiolytische Eigenschaften erhielt.

Nach *Veit* soll es zur Eklampsie kommen, wenn plötzlich aus irgend einem Grunde eine so massenhafte Verschleppung von Plazentarzellen in die Blutbahn der Schwangeren erfolgt, daß das gebildete Syncytiolysin zur Bindung des gesamten plötzlich freigewordenen Cytotoxins nicht ausreicht.

Ascoli nimmt für die Entstehung der Eklampsie nicht einen Mangel, sondern gerade einen plötzlichen Überschuß von Syncytiolysin an.

Nach *Weichardt* wiederum wird die Eklampsie hervorgerufen durch Gifte aus den Plazentarzellen, Syncytiotoxine, »die infolge von Cytolyse frei geworden sind und in die Blutbahn gelangen bei Frauen, in deren Blut antiendotoxische oder hemmende Bestandteile in genügender Menge nicht vorhanden sind.« Neuerdings wendet sich *Weichardt* der Ansicht zu, daß der Eklampsiesymptomenkomplex unter die Phänomene von Anaphylaxie zu rechnen sei.

Liepmann kam bei Versuchen mit Kaninchen, denen er in die Bauchhöhle Pulver von getrockneten Eklampsieplazenten einspritzte, zu dem Ergebnis, daß in Eklampsieplazenten ein spezifischer toxischer Stoff vorhanden ist, der in normalen Plazenten sich nicht finden soll. Ferner beobachtete er und *Kawasoye*, daß das von Kaninchen gewonnenne Plazentarimmunserum spezifisch nur mit dem Blutserum von Schwangeren reagiere.

Alle diese Theorien wurden bald heftig angefochten und zum größten Teil widerlegt. Den Versuchsergebnissen *Veits* widersprachen die Beobachtungen von *Wormser, Labhardt, Liepmann* und *Aronson*, denen es in keinem Falle gelang, Syncytiolyse hervorzurufen. *Blumreich* führte gegen die Versuche *Veits* an, daß dessen Experimente sich doch immer nur auf die Erzeugung von Heterosyncytiolysinen bezögen, während *Veit* den Nachweis von Iso- oder Autosyncytiolysinen, durch den allein nur seine Ansicht hätte gestützt werden können, auch nicht erbracht habe. Ein Bestehen von solchen Stoffen ebenso wie ihre Giftigkeit für den

Organismus ist bisher auch noch nie nachgewiesen und kann auch kaum angenommen werden.

Den Ergebnissen *Weichardts* stellen sich diejenigen von *Liepmann, Pollak, Wormser* und *Labhardt* entgegen. Die Annahme *Weichardts,* der Eklampsiesymptomenkomplex gehöre zu den Erscheinungen der Anaphylaxie, hat *Hofbauer* widerlegt; er stellt fest, daß die Kriterien der Anaphylaxie, die typische Blutdrucksenkung und die Herabsetzung oder Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Bluts, außer denen dann noch der regelmäßige Temperatursturz zu nennen wäre, niemals bei Eklampsie vorhanden sind. Den Resultaten *Liepmanns* stehen die Untersuchungen von *Dryfuß, Pollak, Wormser, Labhardt* u. a. gegenüber, die die Experimente *Liepmanns* nachprüften und zwar mit durchaus eindeutigem negativem Erfolg.

R. Freund prüfte die Versuche von *Weichardt* und *Piltz,* bei denen diese Autoren Kaninchen intravenös Plazentarpreßsaft injiziert und die Giftwirkung des Preßsaftes zwei verschiedenen Teilgiften zugeschrieben hatten, einem Blutgerinnung erregenden und einem das Atemzentrum angreifenden Toxin, nach und fand ihre Angaben bestätigt. *Freund* war der Ansicht, daß der Tod der Tiere durch ein Plasmagift hervorgerufen sei; auch fand er, daß die Emulsion entgiftet werden konnte durch Schütteln mit Tierkohle und Zentrifugieren sowie durch Berkefeldfilter; ferner, daß das Gift thermolabil sei, d. h. das Gift wurde unwirksam, nachdem es 1 Stunde lang auf 60° erhitzt war. Jedoch bestritt er die Spezifität dieses plazentaren Giftes, da er analoge Giftwirkungen auch an Preßsäften von andern drüsigen

Organen feststellen konnte. Er formulierte seine Ansicht dahin: »Es ist die Wirkung eines Plasmagiftes, welches jede Drüse, nicht nur die Plazenta, die eben als Drüse mit Zellen denkbar hochwertiger Funktion aufzufassen ist, enthält.« Später verläßt *Freund* seine Anschauung vom Plasmagift und geht stillschweigend zu der Theorie der Fermentwirkungen der Plazenta über: »Die vom Mutterboden losgelösten Zotten gehen zu Grunde und bedingen hierbei, wahrscheinlich durch Freiwerden der intrazellulären Fermente Organveränderungen.«

Lichtenstein kommt auf Grund seiner Versuche, die die Ergebnisse von *Weichardt, Piltz* und *Freund* nachprüfen sollten, zu dem Resultat, daß kein Endotoxin *(Weichardt)* und auch kein Plasmagift *(Freund)* den Tod der Tiere bedinge; er nimmt dafür nur rein embolische Prozesse an und verwirft überhaupt die Plazentarätiologie der Eklampsie.

In neuerer Zeit werden die Stimmen immer häufiger, die die Anwesenheit von Toxinen in der Plazenta durchaus leugnen. So war es *R. Frank* und ebenfalls *O. Frankl* unmöglich, durch die feinen Serumreaktionen der Präzipitation und der Komplementbindung irgend welche Toxine in der Plazenta nachzuweisen. Zu demselben negativen Resultat gelangt auch *Higuchi*, der auf Grund seiner Versuche ebenfalls die Plazentartoxintheorie nicht mehr anerkennen will. Während die Zahl derjenigen also immer größer wurde, die die Theorie von den Cytotoxinen im üblichen Sinne nicht mehr gelten lassen wollten, trat *Hofbauer* mit seiner Fermenttheorie hervor; dieselbe Ansicht sprachen kurz nach ihm *Mohr* und *Freund* und *Dienst* aus. Nach

Hofbauer ist der Symptomenkomplex der Eklampsie ausgelöst durch eine von der Plazenta stammende Fermentintoxikation.

Hildebrandt (zitiert nach *Hofbauer*) hatte bei Tieren nach Injektionen von Fermentlösungen Temperaturanstieg, ferner Thrombosen und Hämorrhagien in verschiedenen Organen und Degenerationen von Herz, Leber und Niere, außerdem vermehrte Gerinnungstendenz des Blutes durch Steigerung des Fibrinfermentgehalts und dadurch bedingte intravitale Gerinnungen beobachtet. Betreffs des Schicksals der injizierten Fermente ließ sich feststellen, daß vorzüglich die Leber es war, welche dieselben absorbierte und in Beschlag nahm, somit sich den Fermenten gegenüber ebenso verhielt wie bei der bekannten Retention von anorganischen und organischen Giften, und daß die auftretenden schweren anatomischen Leberveränderungen in ihrer Intensität und Ausbreitung proportional der injizierten Fermentmenge sich verhielten. Nachdem dann *Ascoli* und *Izar* die Beeinflussung von autolytischen Vorgängen in den Leberzellen durch anorganische mit dem Blut zugeführte Kolloide nachgewiesen hatten, und da Fermente auch als Kolloide und zwar als organische aufzufassen sind, brachte *Hofbauer* ebenfalls die histioiden Alterationen der Organe bei Eklampsie mit der Tätigkeit von Fermenten in Zusammenhang, die abnormerweise in die mütterliche Blutbahn gelangt sind. Es lag nahe, als Quelle dieser Stoffe die Plazenta anzusehen. Denn wohl allgemein wird heute die Plazenta als der Sitz hochaktiver Fermente angesehen, ferner hatten die Injektionen *Schmorls*

von Plazentarteilchen beim Tierversuch schwere, dem Bilde der Eklampsie durchaus ähnliche Vergiftungserscheinungen ergeben, und schließlich sprach auch dafür die klinische Erfahrung, daß nach Ausschaltung ‚des schürenden Herdes', der Plazenta, die Intoxikation meist zurückzugehen pflegt, nämlich dann, wenn noch nicht zuviel von dem schädigenden Agens sich an den giftempfindlichen Zellen des mütterlichen Körpers verankert hat.

Die Wirkung der Fermente auf den mütterlichen Organismus faßt *Hofbauer* sowohl als direkte — eben im Sinne der Fermenttätigkeit —, als auch als indirekte auf derart, daß infolge der Fermentwirkung autolytische Organdegenerationen auftreten und die hierbei gebildeten Produkte erst als Gifte auf den Gesamtorganismus einwirken.

Nach wie vor unklar bleibt auch bei dieser Theorie die Art und Weise, wie die plazentaren Fermente in den mütterlichen Blutkreislauf gelangen, ebenfalls, ob und inwieweit für gewöhnlich der mütterliche Organismus die Tätigkeit dieser Fermente durch Bildung von Antifermenten bekämpft. Daß eine solche Bildung von Antifermenten möglich ist, geht aus den Tierversuchen von *Gulecke* und *v. Bergmann* hervor, die künstlich den antitryptischen Titer des Blutserums soweit steigern konnten, daß experimentell herbeigeführte Pankreasläsionen bei den vorbehandelten Tieren nicht mehr von tötlichen Folgen begleitet waren. Diese Anschauung könnte also nur gestützt werden durch den Nachweis der spezifischen Antifermente im mütterlichen Blut. Bisher ist aber nur von *Gräfenberg*

und *Hofbauer* eine Erhöhung des antitryptischen Titers im mütterlichen Blutserum während normaler Schwangerschaft nachgewiesen worden, während *Becker* nur in der Geburt eine wesentliche Erhöhung des Antitrypsingehalts feststellen konnte.

Aus allerneuester Zeit wäre noch besonders eine Arbeit von *Schenk* zu erwähnen, die sich auch mit der plazentaren Ätiologie der Eklampsie beschäftigt. *Schenk* verwirft dort auch die Theorie von den Plazentartoxinen, da es ihm nicht gelang, Kaninchen gegen Plazentarsaft zu immunisieren, und da er auch bei seinen Versuchen nie eine Präzipitation und Komplementbindung sah, die sich allein auf die Bildung von spezifischen Antikörpern hätte beziehen lassen. —

Im August 1909 trat ich auf Anregung von Herrn *Dr. Hofbauer* an die Prüfung der Frage heran, ob bei Annahme der plazentaren Eklampsieätiologie sich die Theorie der Plazentartoxine vertreten lasse. Denn zu der Zeit, da ich meine Versuche begann, war die Frage noch weniger geklärt als heute, und von Arbeiten, die auf Grund eindeutiger Versuchsergebnisse gegen die Theorie der Syncytiotoxine und -lysine zu Felde zogen, waren eigentlich nur die von *R. Frank* und *O. Frankl* erschienen. Demnach erschien es verlockend, diese Frage noch einmal nachzuprüfen und zwar auf Vorschlag von Herrn *Dr. Hofbauer* mittels einer Serumreaktion, die in diesem Zusammenhange meines Wissens nur von *Frankl* in kleinem Maßstabe angewandt ist, nämlich durch die der Anaphylaxie.

Zugleich sollten sich auch meine Versuche kurz mit der Frage beschäftigen, ob wesentliche Unterschiede

zwischen dem Serum der Mutter und dem des Neugeborenen vorhanden sind.

Halban und *Landsteiner* stellten als erste über diese Frage Versuche an und kamen dabei zu dem Ergebnis, daß mütterliches und kindliches Serum vielfach different reagiere. Sie fanden, daß die wirksamen Serumstoffe, die hämolytischen, agglutinierenden, bakteriziden, präzipitierenden, antifermentativen und antitoxischen Eigenschaften des Serums, beim Neugeborenen zwar vorhanden sind, aber nicht in dem Maße wie beim Erwachsenen. Sie betrachteten in Bezug auf seinen chemischen Aufbau den Organismus des Neugeborenen als nicht völlig entwickelt gegenüber dem des Erwachsenen. *Polano* stellte dann fest, daß das mütterliche Blut »komplizierter« gebaut sei als das kindliche; er wies dies nach durch seine Beobachtung, daß das mütterliche Blut Taubenblutkörperchen zu lösen vermag, während fötales Blut dazu nicht imstande ist. Eine ähnliche Beobachtung machte *Gewin*, nämlich daß der Hammelblut lösende Ambozeptor des Menschenserums sich beim Neugeborenen noch nicht findet. *Seitz* ist der Ansicht, daß beim Neugeborenen die wirksamen Bestandteile des Serums noch nicht derartig entwickelt sind als beim Erwachsenen; er führt dies auch auf den unfertigen Zustand des Neugeborenen zurück. *Bauer* fand, daß sein gegen die löslichen Eiweißstoffe der Frauenmilch gebildetes Antiserum, das mit dem Serum von Erwachsenen deutliche Komplementablenkung zeigte, mit dem Serum von Neugeborenen nicht reagierte. Er stellt zum Schluß auf Grund seiner weiteren Beobachtung, daß sein »Albuminantiserum« in Bezug

auf die Präzipitation mit dem Serum des Neugeborenen nur eine geringe Trübung, die sogenannte »heterologe Reaktion«, ergab, »daß der menschliche Neugeborene noch nicht den Artcharakter »Mensch« trage«. In neuester Zeit ist dann eine Arbeit von *Bauereisen* erschienen, die sich ebenfalls mit den Unterschieden zwischen mütterlichem und kindlichem Serum eingehend beschäftigt. *Bauereisen* bestätigte die schwächer präzipitierende Wirkung des Serums von Neugeborenen und fand die Ursache der undeutlicheren Reaktion in dem niedrigeren Eiweißgehalt des Nabelschnurserums. *Zangemeister* und *Meissl* hatten schon früher darauf hingewiesen, daß das mütterliche Serum stets einen beträchtlich höheren Eiweißgehalt hat als das des Kindes. Wenn nun *Bauereisen* das kindliche Serum auf denselben Eiweißgehalt brachte wie das der Mutter, so erhielt er mit beiden Seris quantitativ genau die gleiche Reaktion. —

Mir kam es bei meinen Versuchen darauf an, mittels der Anaphylaxie die Fragen zu klären, ob die Plazenta und das Kind der Mutter gegenüber als arteigen zu betrachten sind oder nicht. Führten meine Ergebnisse zur Bestätigung der Arteigenheit, so müßte die Theorie der Syncytiolysine und Plazentartoxine, die doch gerade auf der gegenteiligen Ansicht der Artfremdheit von Plazenta und Kind der Mutter gegenüber basiert, noch mehr an Wahrscheinlichkeit verlieren als es schon vorher der Fall war.

Jetzt sei es mir zuerst vergönnt, einige allgemeine Bemerkungen über Anaphylaxie nach *R. Dörr* folgen zu lassen zum besseren Verständnis meiner Versuche.

R. Dörr, dessen Technik ich bei allen meinen Versuchen gefolgt bin, definiert den Begriff der Anaphylaxie folgendermaßen:

»Führt man in den Organismus eines Warmblüters artfremdes Eiweiß ein, und zwar auf parenteralem Wege — die enterale Einverleibung hat nur in Ausnahmefällen Erfolg —, so entwickelt sich nach einiger Zeit eine spezifische Überempfindlichkeit, d. h. ein derart vorbehandeltes Tier reagiert auf die neuerliche Injektion derselben Eiweißlösung, auch wenn diese völlig atoxisch ist, mit stürmischen Krankheitserscheinungen und verendet oft nach wenigen Minuten. Diesen Zustand der Überempfindlichkeit nennen wir Anaphylaxie.«

Für das geeignetste Versuchstier hält *Dörr* das Meerschweinchen, in zweiter Linie das Kaninchen. Er weist dann darauf hin, daß bei Meerschweinchen ganz erhebliche individuelle und Rassendifferenzen im Ausfall der Reaktion bestehen trotz gleichartiger Vorbehandlung.

Der anaphylaktische Versuch zerfällt in zwei Phasen, in die Vorbehandlung (Sensibilisierung) und die nach einem entsprechenden Zeitraum ausgeführte Reinjektion, durch die das Bestehen der Überempfindlichkeit nachgewiesen wird.

Die für die sensibilisierende Injektion erforderlichen Serummengen sind äußerst gering. *Dörr* gibt an, man könne bei reinem Pferdeserum durch Vorbehandlung mit 0,001 ccm. bereits eine deutliche Reaktion erzeugen, man könne aber auch bis 10 ccm. einspritzen. Während aber nach Einverleibung kleiner Quantitäten bereits durchschnittlich nach 12 bis 18 Tagen

der typische überempfindliche Zustand erreicht wird, braucht man dazu bei größeren Mengen mehrere Wochen bis zu Monaten. Die erste Einspritzung kann sowohl subkutan als auch intraperitoneal oder direkt in die Blutbahn erfolgen. Bei meinen Versuchen erwies sich für die Vorbehandlung als am sichersten wirksam bei subkutaner Injektion 0,5 bis 1 ccm. Serum und intraperitoneal 3 bis 4 ccm. Nach ca. 3 Wochen wurde dann die Höhe des anaphylaktischen Zustandes erreicht.

Die Reinjektion kann entweder subkutan oder intraperitoneal, intracerebral, intravenös oder intrakardial geschehen. Bei subkutaner und intraperitonealer Injektion sind jedoch größere Serummengen — 5 bis 6 ccm. — notwendig, um schwere Krankheitssymptome oder den baldigen Tod herbeizuführen. Am meisten empfehlenswert ist nach *Dörr* die intravenöse Reinjektion, da hier kleinere Quantitäten — durchschnittlich 0,25 ccm. — notwendig sind, man also leichter dosieren kann, da die Erscheinungen deutlicher und stürmischer verlaufen — der Tod erfolgt in ca. 50 % der Fälle schon nach wenigen Minuten nach der Einspritzung —, außerdem ist die Technik auch verhältnismäßig einfach. Bei Meerschweinchen wird die intravenöse Injektion in die vena jugularis ausgeführt. Fast unmittelbar danach entwickelt sich ein äußerst charakteristisches Bild, wenn das Tier wirklich überempfindlich war. Das Tier wird unruhig, die Atmung wird äußerst frequent, es erfolgt oft Abgang von Kot und Urin, und es tritt ein starker Temperatursturz ein. Bei den meisten Tieren erfolgt nach wenigen Minuten bis zu

einer Stunde der Tod; die überlebenden erholen sich auffallend rasch wieder. Diese bisher geschilderte Art der Reaktion kann man als aktive Anaphylaxie bezeichnen. Ihr steht gegenüber die passive Anaphylaxie. Der überempfindliche Zustand läßt sich nämlich mit dem Serum bereits sensibilisierter Tiere auf andere Tiere übertragen. Man kann auch von einer andern Tierart die Anaphylaxie auf ein Meerschweinchen übertragen. Man spritzt zu diesem Zweck dem betreffenden Meerschweinchen zuerst Serum von einem sensibilisierten Tier ein und kann dann bereits frühestens nach 24 Stunden durch Injektion des zugehörigen, die Reaktion bedingenden Eiweißkörpers einen positiven Ausfall der Probe auf Anaphylaxie erhalten.

Überleben die sensibilisierten Tiere die subkutane oder intraperitoneale Reinjektion, so sind sie immun für eine weitere Einspritzung. Dieser Zustand der Immunität wird als Antianaphylaxie bezeichnet. Die Eiweißanaphylaxie erweist sich als hochspezifisch. Über die Art der anatomischen Veränderungen herrscht noch keine Einigkeit. Deshalb ist es hier nicht der Ort, darauf näher einzugehen, ebenso würde es zu weit führen, die verschiedenen Theorien der Anaphylaxieätiologie hier zu besprechen.

Die bei meinen Versuchen benutzte Plazentaremulsion wurde folgendermaßen hergestellt: Die Plazenten wurden nach normalen Geburten steril aufgefangen und mittels eines Messers halbiert. Darauf wurden aus der Mitte heraus, höchstens 0,5 ccm. große, Stücke herausgeschnitten und diese in steriler, physiologischer Kochsalzlösung unter mehrmaligem Wasser-

wechsel und Umrühren soweit von Blut befreit, daß sie eine hell-rosa Farbe bekamen. Die Plazentarstückchen wurden sodann, nachdem die Kochsalzlösung vollständig abgegossen war, imPorzellanmörser aufs feinste zerrieben. Zu dem jetzt entstandenen blutigroten Brei wurde wieder Kochsalzlösuug zugegossen, und diese Mischung jetzt $^1/_2$ bis 1 Minute lang zentrifugiert. Von dem sich unten in den Zentrifugenröhrchen absetzenden Plazentarbrei wurde die darüber befindliche rötliche Flüssigkeit abgegossen, neue Kochsalzlösung zugefüllt, mit einem Glasstab oder Platindraht wieder der gesamte Inhalt gründlich umgerührt und abermals zentrifugiert. Dasselbe Manöver wurde mehrere Male wiederholt, bis der Plazentarbrei eine graue Farbe angenommen hatte, und die Flüssigkeit darüber farblos geworden war. Darauf wurde der Brei nochmals in den Mörser gebracht und aufs gründlichste durchgerieben, mit ungefähr der gleichen Menge Kochsalzlösung versetzt und in sterilen Röhrchen 1 Stunde lang im Brutschrank bei 56^0 erwärmt. Dabei setzten sich dann die noch korpuskulären Elemente zu Boden; die obere, nur schwachgetrübte Flüssigkeit wurde abgesogen und zur Injektion verwandt. Falls beim Stehenlassen im Brutschrank kein genügendes Absetzen der festen Bestandteile erfolgte, wurde kurz vor der Einspritzung noch einmal ganz rasch zentrifugiert. Die zur Injektion verwandte Flüssigkeit mußte Eiweißreaktion zeigen. Bei der ganzen Herstellung der Plazentaremulsion wurde vollständig steril vorgegangen.

Das mütterliche Blutserum, das von steril aufgefangenen Plazenten aus dem Retroplazentarblut gleich nach der Geburt gewonnen wurde, mußte sofort zentri-

fugiert, das Serum abgesogen und in sterilen Röhrchen im Eisschrank aufbewahrt werden. Vor der möglichst bald danach vorzunehmenden Injektion wurde das Serum $^1/_2$ Stunde lang im Brutschrank bei 37° angewärmt. Das Neugeborenenserum wurde aus der Nabelschnur gewonnen und ebenso behandelt wie das mütterliche Serum. Es kam besonders darauf an, daß die verschiedenen Sera, besonders die kindlichen sofort nach Gewinnung zentrifugiert und vom Sediment abgesogen wurden. Ferner fand ich auch bei meinen Versuchen, worauf auch *Dörr* aufmerksam macht, daß Rassendifferenzen bei Meerschweinchen einen ungleichen Ausfall der Reaktion bedingten: eine bestimmte Rasse mit schwarzbraun gezeichnetem Fell erwies sich als höchst unzuverlässig; die diesbezüglichen Tiere mußten deshalb nachträglich ausrangiert werden.

Die Vorbehandlung wurde entweder subkutan oder intraperitoneal vorgenommen, die Reinjektion intraperitoneal oder meistens intravenös aus den oben bereits genannten Gründen. Die Meerschweinchen wurden auf einem Holzbrett aufgespannt, der Hals wurde auf der Vorderseite rasiert und mit Alkohol und Äther desinfiziert. Die Tiere durften nicht narkotisiert werden, da hierdurch der Ausfall der Reaktion ungünstig beeinträchtigt wird. Darauf wurde die vena jugularis auf einer Seite vollständig frei präpariert und mit einer anatomischen Pinzette gefaßt. Mittels einer kleinen Spritze mit abgestumpfter, gebogener Kanüle wurde in die Vene unterhalb der Pinzette 0,5 bis 1 ccm. der betreffenden Flüssigkeit dem Tier eingespritzt. Sofort danach wurde die Vene unterhalb der Einstich-

stelle abgeklemmt, um jede Blutung zu vermeiden. Bei positivem Ausfall der Reaktion bekam bald nach der Injektion das Tier krampfhafte Atmung und Zuckungen, denen bald der Tod folgte.

Bei intraperitonealen Reinjektionen, denen meist nicht derartig stürmische Erscheinungen zu folgen pflegen, mußte die Temperatur der Tiere anal gemessen werden, um den Temperatursturz zu konstatieren. Auf dieses Kriterium der Reaktion legen *Biedl* und *Kraus* den größten Wert neben der Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Bluts und der Blutdrucksenkung. Zur Messung der Temperatur dürfen die Tiere, um einwandfreie Resultate zu erzielen, nicht aufgespannt werden, da bereits hierdurch allein ein bedeutender Wärmeverlust — bis zu 2^0 und mehr — eintritt. Am besten steckt man zu diesem Zweck die Meerschweinchen nach der Einspritzung mit dem Kopf voran in die Brusttasche eines Laboratoriummantels. Man kann die Tiere dann leicht dirigieren und bequem die Temperatur messen. Ein Temperatursturz von mindestens $3{,}5^0$ bis 4^0 innerhalb einer Stunde, sahen wir als Zeichen des positiven Ausfalls des Anaphylaxieversuches an.

Um das Verhältnis von Mutter und Plazenta klar zu legen, wurde eine Reihe von Tieren mit Plazentaremulsion beziehungsweise mütterlichen Serum vorbehandelt. Die Reinjektion erfolgte dann nach entsprechender Zeit mit mütterlichem Serum resp. Plazentaremulsion.

Tabelle I.

Meerschweinchen	Vorbehandlung		Reinjektion		Reaktion
	Datum		Datum		
Nr. 4	5. VIII. 09	Intraperitoneal 4 ccm. Plazentaremulsion	26. VIII. 09 11^{40} h. a. m.	Intraperitoneal 4 ccm. mütterl. Serum	Temperatur vor Inj. 38,2° 12^{45} h. p. m. 32,5° 2^{50} h. p. m. exitus.
Nr. 6	5. VIII. 09	Intraperitoneal 4 ccm. Plazentaremulsion	26. VIII. 09 12^{50} h. p. m.	Intraperitoneal 4 ccm. mütterl. Serum	Temperatur vor Inj. 38,3° 1^{50} h. p. m. 32,3° 3^{20} h. p. m. exitus.
Nr. 8	5. X. 09	Subkutan 1 ccm. mütterl. Serum	21. X. 09 11 h. a. m.	Intravenös 0,5 ccm. Plazentaremulsion	11^{05} h. a. m. exitus.
Nr. 21	23. XI. 09	Subkutan 1 ccm. mütterl. Serum	16. XII. 09 3 h. p. m.	Intravenös 0,5 ccm. Plazentaremulsion	3^{03} h. p. m. exitus.

Tabelle I. zeigt den Ausfall dieser Versuche. Bei allen Versuchen war ein positives Resultat zu verzeichnen; d. h. es verhielt sich mütterliches Serum der Plazenta gegenüber als arteignes Eiweiß.

Um nun den Einwand zu entkräften, daß der positive Ausfall der Reaktion auf das doch etwa in der Plazenta zurückgebliebene mütterliche Blut zurückzuführen sei, wurde die passive Anaphylaxie herangezogen. Von der Erwägung ausgehend, daß durch die während der Schwangerschaft in den mütterlichen Blutkreislauf gelangten Plazentarbestandteile, bei Annahme der Artfremdheit der Plazenta der Mutter gegenüber, bei dieser notgedrungen ein Zustand der Überempfindlichkeit hervorgerufen werden müßte, sich also dieser überempfindliche Zustand auch übertragen lassen müßte, wurden einige Meerschweinchen mit mütterlichem Blutserum vorbehandelt. Verhielt sich nun wirklich die Mutter der Plazenta gegenüber artfremd so mußten die vorbehandelten Tiere nach 1—3 Tagen positiv anaphylaktisch sein. In einem Falle wurde die Vorbehandlung mit dem Serum einer Eklamptischen ausgeführt. Bei allen Tieren erfolgte dann die Reinjektion mit Plazentaremulsion nach frühestens 24 Stunden. Alle diese Versuche (siehe Tabelle II.) hatten jedoch ein negatives Resultat. Sie bestätigten also das Ergebnis der ersten Versuchsreihe, daß Plazenta und Mutter sich nicht artfremd verhalten.

Tabelle II.

Meerschweinchen	Vorbehandlung		Reinjektion		Reaktion
	Datum		Datum		
Nr. 10	5. X. 09	Subkutan 1 ccm. mütterl. Serum	7. X. 09 3^{15} h. p. m.	Intravenös 0,5 ccm. Plazentaremulsion	0
Nr. 20	23. XI. 09	Subkutan 0,5 ccm. mütterl. Serum	24. XI. 09 11^{10} h. a. m.	Intravenös 0,5 ccm. Plazentaremulsion	0
Nr. 26	27. XI. 09	Subkutan 1 ccm. Serum einer Eklamptisch.	30. XI. 09 11^{50} h. a. m.	Intravenös 0,5 ccm. Plazentaremulsion	0
Nr. 27	10. V. 1910	Subkutan 1 ccm. mütterl. Serum	12. V. 1910 11^{45} h. a. m.	Intravenös 1 ccm. Plazentaremulsion	0

Schließlich sollte durch eine letzte Versuchsreihe die Frage nach dem Verhältnis zwischen Mutter und Kind geklärt werden.

Tabelle III.

Meerschweinchen	Vorbehandlung Datum		Reinjektion Datum		Reaktion
Nr. 1	4. VIII. 09	Intraperitoneal 4 ccm fötal. Serum	25. VIII. 09 8^{30} h. a. m.	Intraperitoneal 4 ccm. fötales Serum	Temperatur v. Inj. 38,0° „ 9^{40} h. a. m. 34,5° schwach +
Nr. 12	7. X. 09	Subkutan 1 ccm. fötal. Serum	28. X. 09 11^{45} h. a. m.	Intraperitoneal 2 ccm. mütterl. Serum	Das Tier bekommt 1 Stunde nach der Injektion Krämpfe, wird matt. Temperatur vor Injekt. 38,4° „ 12^{45} p. m. 34,1° 7 h. p. m. exitus +
Nr. 13	7. X. 09	Subkutan 1 ccm. fötal. Serum	29. X. 09 10^{30} h. a. m.	Intravenös 0,5 ccm. mütterl. Serum	10^{35} erfolgt unter Krämpfen + exitus
Nr. 17	23. XI. 09	Intraperitoneal 3 ccm. mütterl. Serum	15. XII. 09 11^{30} h. a. m.	Intravenös 0,5 ccm. fötales Serum	+ exitus 11^{32} h. a. m.
Nr. 24	24. XI. 09	Subkutan 1 ccm. fötal. Serum	15. XII. 09 11^{45} a. m.	Intravenös 0,5 ccm. fötales Serum	Kurz danach starke Krämpfe, die ca. 5 Minuten anhalten. schwach +
Nr. 25	24. XI. 09	Subkutan 1 ccm. fötal. Serum	16. XII. 09 10 h. a. m.	Intravenös 0,5 ccm. fötales Serum	Gleich danach starke + Krämpfe, die 5 bis 7 Min. lang anhalten.
Nr. 30	13. V. 1910	Subkutan 1 ccm. fötal. Serum	3. VI. 1910 5^{30} h. p. m.	Intravenös 0,5 ccm. mütterl. Serum	+ 5^{37} h. p. m. exitus

Dabei stellte sich heraus, daß das Eiweiß von beiden ebenfalls artgleich war. Jedoch ergaben sich bei den Tieren, die mit kindlichem Serum vorbehandelt waren und bei denen die Reinjektion auch mit kindlichem Serum erfolgte, deutliche quantitative Unterschiede im Ausfall der Reaktion (siehe Tab. III. Nr. 1, 24 u. 25) gegenüber den mit kindlichem Serum vorbehandelten und mit mütterlichem nachgespritzten Meerschweinchen. Jene Tiere gingen nämlich nicht ein, sondern bekamen nur Krämpfe und erholten sich darauf bald wieder. Dies läßt auf eine schwächere Wirksamkeit des Serums von Neugeborenen schließen, was bereits ebenfalls von allen Forschern, die auf diesem Gebiete tätig gewesen waren, konstatiert wurde.

Resumé: Meine Versuche ergaben

1. daß die Plazenta der Mutter gegenüber nicht als artfremd betrachtet werden kann;
2. daß Mutter und Kind ebenfalls aus homologem Eiweiß bestehen; jedoch erweist sich das kindliche Serum als schwächer wirksam bei Auslösung der Reaktion als das mütterliche.

Auch an dieser Stelle möchte ich nicht verfehlen, Herrn Privatdozent *Dr. Hofbauer* meinen Dank auszusprechen für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit, ferner für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Tierexperimente und der Durchsicht der Literatur.

Literatur.

Schmorl. Pathol. anatom. Untersuch. über puerperale Eklampsie. Leipzig 1893.

Derselbe. Zur Lehre von der Eklampsie. Arch. f. Gyn. 1902. Bd. 65, Heft 2.

Veit. Über Deportation von Chorionzotten. Zeitschr. f. Geb. und Gyn. Bd. 44 S. 497.

Scholten u. Veit. Syncytiolyse und Hämolyse. Zeitschr. f. Geb. und Gyn. Bd. 49.

Veit. Verschleppung von Zotten und ihre Folgen. Zentralblatt für Gyn. 1904 No. 1.

Ascoli. Zur experim. Pathogenese der Eklampsie. Zentralbl. für Gyn. 1902.

Weichardt. Experim. Studien über Eklampsie. Münch. med. Woch. 1901 No. 52; 1902 No. 44. Deutsche med. Woch. 1902 No. 35.

Derselbe. Zur plazent. Theorie d. Eklampsieätiologie. Arch. für Gyn. Bd. 87.

Weichardt u. Piltz. Experim. Studien über die Eklampsie. Deutsch. med. Woch. 1906 No. 46.

Weichardt. Über die Ätiolog. der Eklampsie. Zeitschr. für Geb. und Gyn. Bd. 50.

Liepmann, Über ein für menschl. Plazenta spezif. Immunserum. Deutsch. med. Woch. 1902 No. 51; 1903 No. 5; 1903 No. 22; Münch. med. Woch. 1904 S. 324.

Derselbe. Zur Biochemie der Schwangerschaft. Deutsche med. Woch. 1903, 46.

Derselbe. Zur Biologie der Plazenta. Verh. d. Ges. für Geb. und Gyn. 1905 und Zeitschr. für Geb. und Gyn. Bd. 56.

Derselbe. Zur Ätiologie der Eklampsie. Münch. med. Woch. 1905 No. 15 und 51.

Derselbe. Zur Biologie der menschl. Plazenta. Arch. für Gyn. Bd. 77.

Bergell u. Liepmann. Über die in der Plazenta enthaltenen Fermente. Münch. med. Woch. 1905 No. 46.

Wormser. Zur modernen Lehre von der Eklampsie. Münch. med. Woch. 1904 No. 1.

Wormser u. Labhardt. Weitere Unters. zur mod. Lehre der Eklampsie. Münch. med. Woch. 1904. 51.

Aronson. Diskussionsbem. z. Vortr. Liepmann: »Zur Biologie der Plaz.«. Verh. d. Ges. für Geb. und Gyn. 1905 und Zeitschrift für Geb. und Gyn. Bd. 56.

Blumreich. Die Eklampsie. Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrh. 1904. Bd. 9.

Pollak. Krit.-experim. Studien z. Klinik der puerperal. Eklampsie. F. Deuticke, Leipzig und Wien 1904.

Dryfuß. Chem. Untersuch. über d. Ätiol. d. Eklampsie Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 7.

Hofbauer. Die biol. Bedeut. der Plazenta. Referat, Verh. d. Ges. für Geb. und Gyn. 1909 und Zeitschr. für Geb. und Gyn. Bd. 64.

R. Freund. Zur Toxikologie der Plazenta. Zentralbl. für Gyn. 1907. 26.

Derselbe. Über d. Eklampsiegift. Münch. med. Woch. 1907 No. 5, S. 240.

Mohr u. Freund. Experim. Beiträge zur Pathogenese der Eklampsie. Berl. klin. Woch. 1908. 40.

Freund. Zur plazent. Eklampsieätiologie. Berl. klin. Woch. 1909. 15.

Lichtenstein. Krit. und experim. Stud. zur Toxikologie der Plaz. Arch. für Gyn. Bd. 86, Heft 2.

Derselbe. Gegen d. plazent. Theorie der Eklampsieätiologie. Zentralbl. für Gyn. 1909, Heft 8.

Derselbe. Im Kampf geg. d. plazent. Theorie der Ekl.-ätiologie. Zentralbl. für Gyn. 1909. 38.

R. Frank. D. Effekt d. Einverleibung plazent. Bestandteile usw. Zentralbl. für Gyn. 1907. 15.

O. Frankl. Zur Frage der Plazentartoxine. Gyn. Rundschau 1909. 3.

Higuchi. Über die pharmakol. Wirkungen der Plazenta. Biochem. Zeitschr. Bd. 17.

Hofbauer. Zur Pathol. und Pathogenese der Eklampsie. Zentralbl. für Gyn. 1907. 26.

Derselbe. Für die plazent. Theorie der Eklampsieätiologie. Zentralbl. für Gyn. 1908. 45.

Derselbe. Beiträge zur Ätiol. und zur Klinik der Graviditätstoxikosen. Zeitschr. für Geb. und Gyn. 1908. Bd. 61.

Dienst. Pathogenese der Eklampsie. Arch. für Gyn. Bd. 86. 1908.

Hildebrandt, (zitiert nach *Hofbauer*). Zur Kenntn. der physiol. Wirk. der hydrolyt. Fermente. Virchows Arch. Bd. 121 und 131.

Ascoli u. Izar. Beeinfl. der Atolyse durch anorgan. Kolloide 1 – 6. Mitteil. Biochem. Zeitschr. Bd. 5, 6, 7, 10, 14, 17.

Gulecke. Über die experim. Pankreasnekrose usw. Archiv für klin. Chirurgie 1906. Bd. 78 und 1908 Bd 85.

v. Bergmann. Die Todesursache bei akut. Pankreaserkrankung. Zeitschr. für exper. Path. und Ther. Bd. 3.

Gräfenberg. Der Antitrypsingeh. usw. Münch. med.Woch. 1909. 14.

Becker. Das Antitrypsingeh. des Blutes usw. Münch. med. Woch. 1909. 27.

F. Schenk. Der gegenwärtige Stand der Lehre v. d. plazent. Ätiolog. der Eklampsie. Zeitschr. für Geb. und Gyn. Bd. 66, Heft 1.

Halban u. Landsteiner. Über Unterschiede d. fötal. und mütterl. Blutserums usw. Münch. med. Woch. 1902. 12.

Polano. Experim. Beitr. zur Biologie der Schwangerschaft. Habilitationsschr. Würzburg 1904.

J. Gewin. Zur Frage des Ambozeptorgehalts des Säuglingsblutes. Zeitschr. für Immun.-Forsch. und experim. Therapie 1909. Band I, Heft 5.

Seitz. Physiologie und Diätetik der Neugeborenen. v. Winkels Handbuch d. Geb. Bd. II. 1.

Bauer. Zur Biologie d. Milch. Verh. d. 81 Vers. d. Ges. Deutsch. Naturforsch. und Ärzte, Salzburg 1909.

Zangemeister u. Meissl. Vergleich. Untersuch. über mütterl. und kindl. Blut usw. Münch. med. Woch. 1903. 16.

Bauereisen. Die Bezieh. zw. d. Eiweiß d. Frauenmilch u. d. Serumeiweiß von Mutter und Kind. Arch. für Gyn. Bd. 90, Heft 2.

R. Dörr. Die Anaphylaxie. Handbuch der Technik u. Method. d. Immun.-Forsch. von Kraus und Levaditi 1909.

Biedl und Kraus. Überempfindlichkeit von mit Diphtherieserum vorbehand. Meerschw. gegen Pferdeserum. Wiener klin. Woch. 1909. 11.

Lebenslauf.

Ich, *Karl Albrecht Wolfgang Kracek,* wurde geboren zu Lyck Ostpr. am 25. Juni 1887 als Sohn des Königlichen Landrichters zu Lyck *Robert Kracek* und seiner Ehefrau *Jenny,* geborenen *Balduhn.* Ich besuchte das Königliche Wilhelmsgymnasium zu Königsberg und verließ es mit dem Zeugnis der Reife Ostern 1905. Darauf bezog ich die Universität zu Königsberg, um Medizin zu studieren. Im Juli 1907 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung und genügte dann im Winter 1907/8 meiner militärischen Dienstpflicht mit der Waffe in Königsberg beim Infanterie-Regiment No. 43. Für das Sommersemester 1908 bezog ich die Universität Freiburg i. B. Seit Herbst 1908 studierte ich dann wieder in Königsberg ununterbrochen bis Februar 1910. Am 4. Mai 1910 beendete ich hier mein medizinisches Staatsexamen.

Während meiner Studienzeit habe ich Vorlesungen und Kurse gehört bei folgenden Herren:

Aschoff, Bäumler, Braun, Brückner, Draudt, Ellinger, Falkenheim, Gerber, Hammerschlag, Henke, Hermann, Hilbert, Hofbauer, Jaffe, Klinger, Kraske, Krönig, Krückmann, Kruse, Lexer, Lichtheim, Luerssen, Lühe, E. Meyer, Puppe, Roos, Rosinski, Samter, Schmidt, Scholtz, Schreiber, Stenger, A. Stieda, L. Stieda, Strehl, Winter, Wrede, Zander, Zangemeister.

Allen meinen hochverehrten Lehrern sage ich meinen ehrerbietigsten Dank.